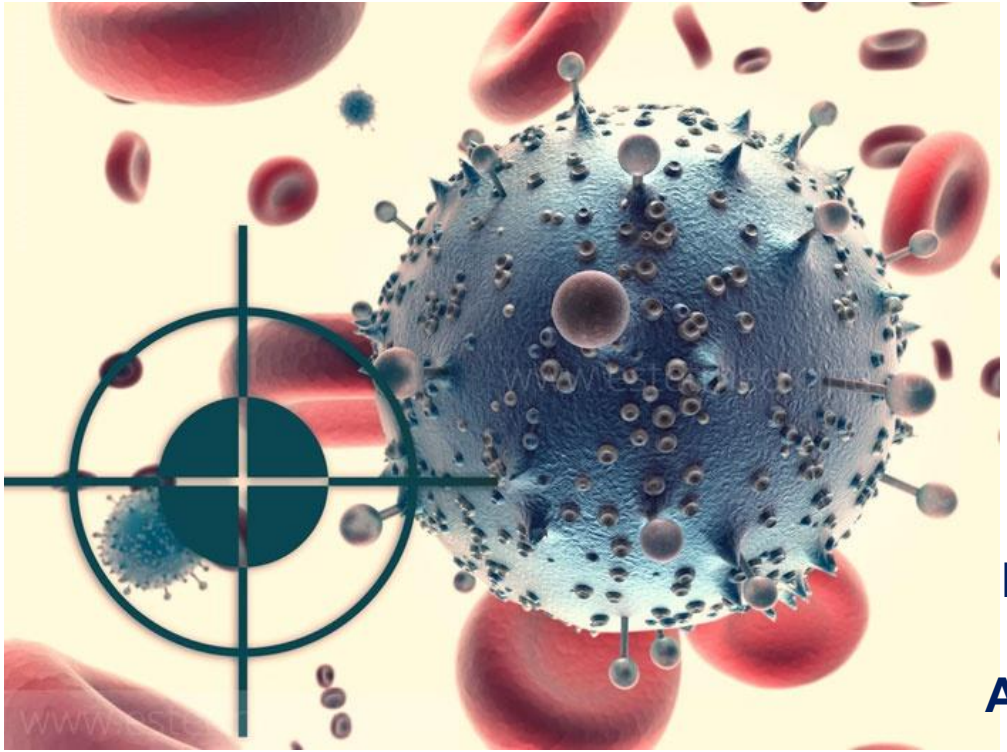
Классификация и принцип действия химиопрепаратов. Принцип действия лучевой и таргетной терапии, радиочастотной абляции.



Выполнила: студентка 4 курса
лечебного факультета
Алексеева Мария Евгеньевна

Лекарственная терапия

- применение с лечебной целью лекарственных препаратов, которые замедляют развитие опухолевых клеток или необратимо повреждают их.

Принципы химиотерапии:

- *выбор активных при данной опухоли препаратов;*
- *назначение адекватных доз препаратов и соблюдение режимов их введения;*
- *коррекция доз и режимов введения препаратов с учётом индивидуальных клинических ситуаций*

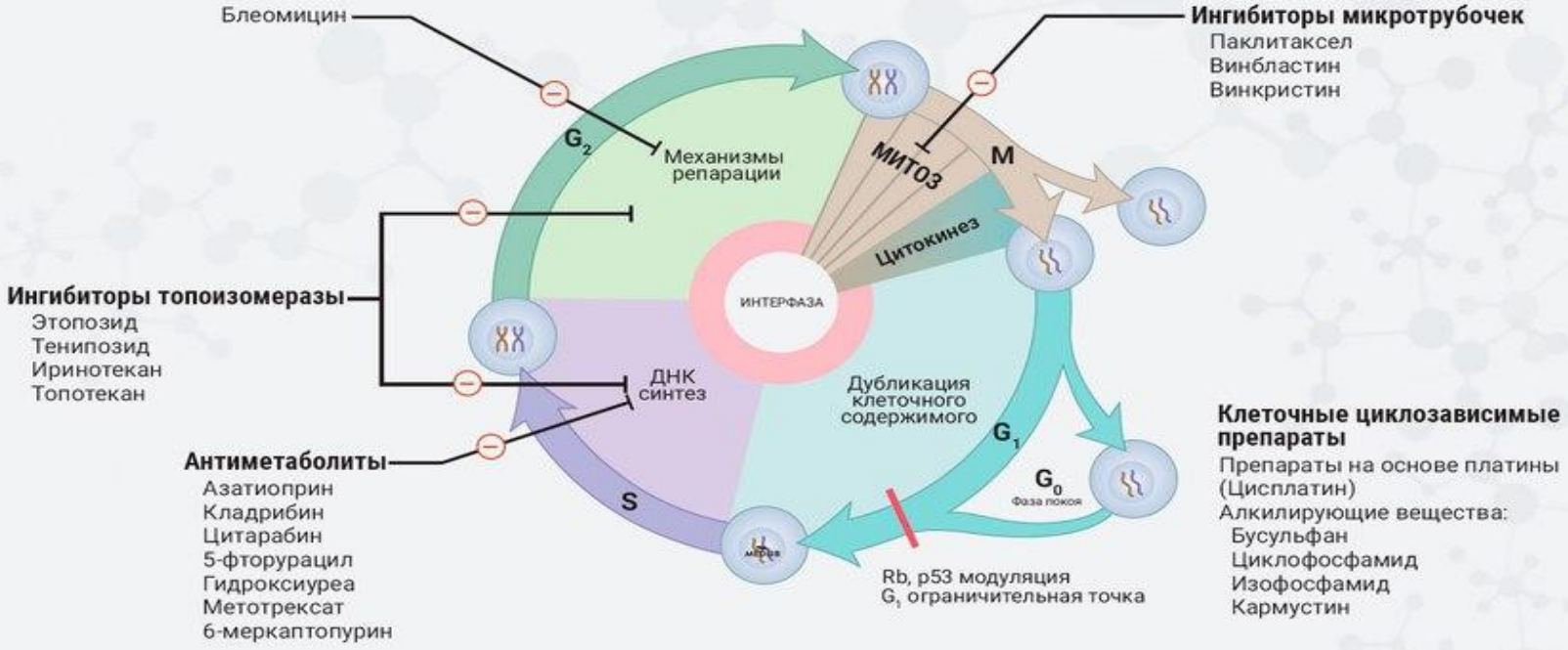
Классификация противоопухолевых препаратов

1. Алкилирующие агенты
2. Антиметаболиты
3. Противоопухолевые антибиотики
4. Препараты растительного и животного происхождения
5. Ферменты
6. Гормоны и антигормоны
7. Таргентные препараты
8. Модификаторы биологических реакций
9. Остемодифицирующие препараты

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Перевод материала из First AID USMLE Step 1 (2017 ed)

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ:



ОСНОВНЫЕ ОБЪЕКТЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ:

Синтез нуклеотида → ДНК → РНК → Белок → Клеточное деление

Синтез нуклеотида

Метотрексат, 5-ФУ:
↓ синтез тимидина

6-меркаптопурин:
↓ "de novo" пуриновый синтез

Гидроксиуреа:
ингибирует рибонуклеотид редуктазу

ДНК

Алкилирующие и платиновые:
поперечные связи ДНК

Блеомицин:
разрыв цепей ДНК

Дактиномицин, Доксорубицин:
ДНК-интеркаляторы

Этопозид/Тенипозид:
ингибируют топоизомеразу II

Иринотекан/Топотекан:
ингибируют топоизомеразу I

Клеточное деление

Винкаалкалоиды:
ингибируют формирование микротрубочек

Паклитаксел:
ингибирует разборку микротрубочек

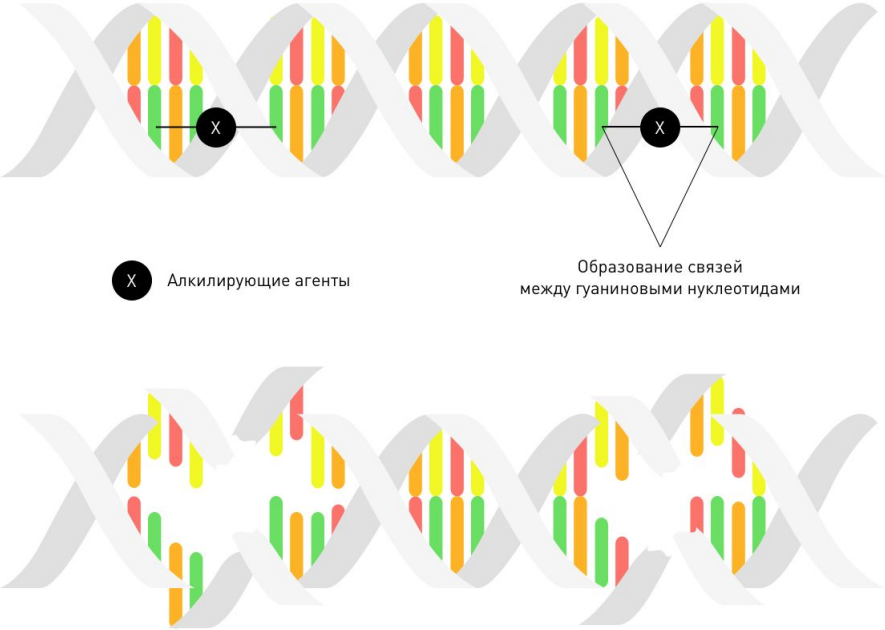
I. АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

- **вещества различной химической структуры**

Механизм действия:

- разрушают или уничтожают злокачественные клетки при помощи алкилирования гуаниновых оснований обеих цепочек двуспиральной молекулы ДНК

Действие алкилирующих агентов на ДНК

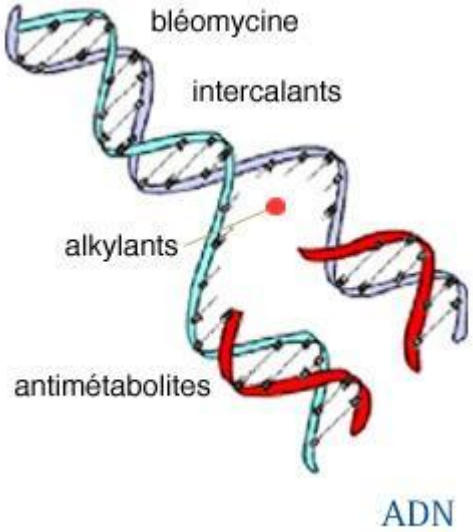


Классификация алкилирующих агентов:

- Хлорэтиламины (мехлорэтамин, мелфалан, хлорамбуцид, циклофосфамид, ифосфамид, сарколизин, допан)
- Производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин, лизомустин, араноза)
- Этиленимины (тиофосфамид, имифос, фотрин, гексаматилмеламин)
- Эфиры дисульфоновых кислот (бусульфан)
- Комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин)
- Триазины (дакарбазин, прокарбазин)

II. АНТИМЕТАБОЛИТЫ

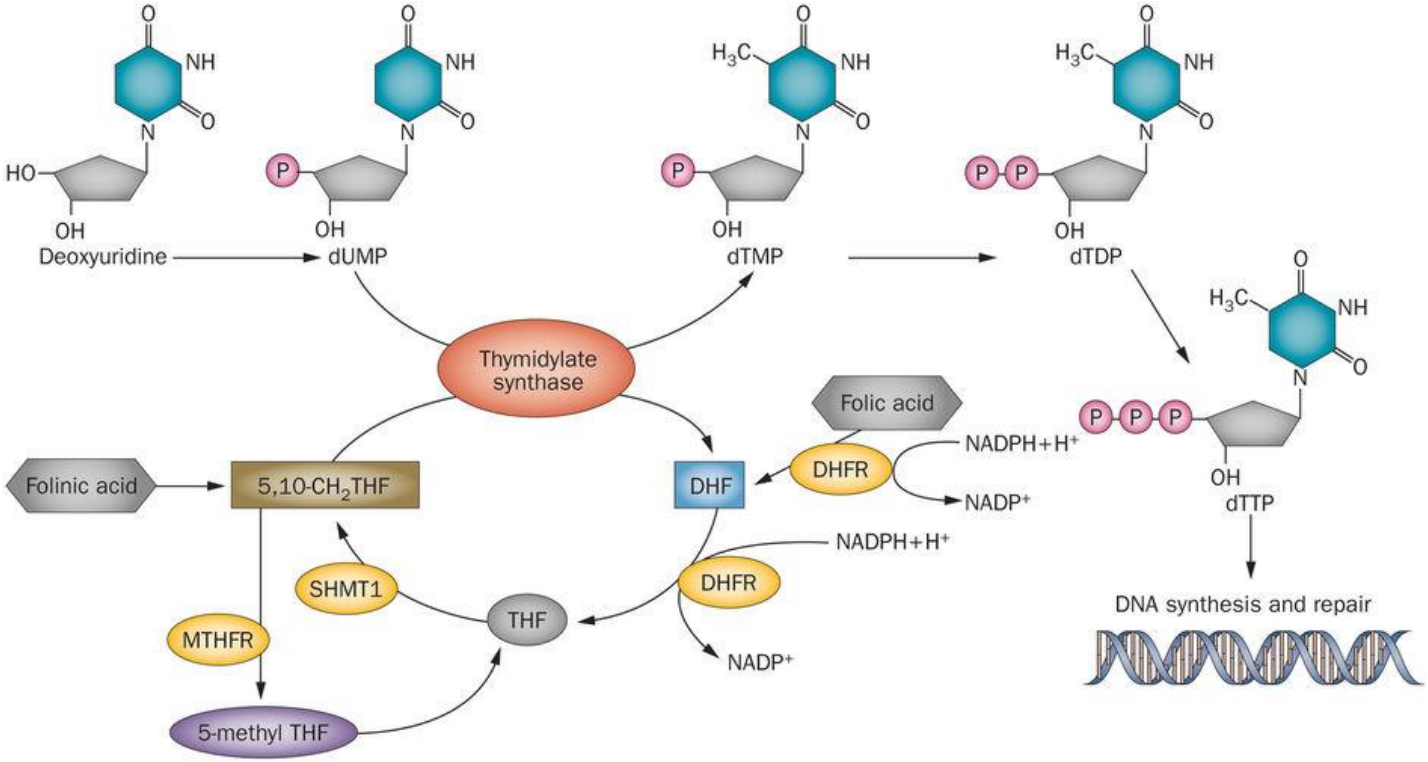
-аналоги веществ, обеспечивающих нормальные биохимические реакции в клетке



Механизм действия:

- Вступают в конкурентные отношения с нормальными метаболитами и блокируют обменные процессы в клетках, что приводит к нарушению передачи генетической информации и пролиферации клеток.

Репликация и репарация ДНК в норме. Биохимические вещества, обеспечивающие эти процессы.



Классификация антиметаболитов:

- Антифолаты – метотрексат (наиболее часто используют при опухолях шеи и головы, также при хорионэпителиоме и раке молочной железы)
- Ингибиторы тимидилатсинтетазы – ралтитрексид
- Фторпиримидины – 5-фторурацил, тегафур, фторфуран (применяются при неоперабельных формах рака желудка и кишечника)
- Аналоги цитидина – цитарабин, гемцитабин
- Антагонисты пуринов - меркаптопурин
- Ингибиторы рибонуклеозиддифосфатредуктазы - гидроксимочевина

III. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Оказывают иммунодепрессивное и антибактериальное действие, но не применяются в качестве антимикробных средств

Механизм действия:

1) Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот путем нарушения вторичной спирализации ДНК
2) Связывание с липидами клеточных мембран и изменение транспорта ионов

Классификация противоопухолевых антибиотиков:

- Антрациклины – наиболее эффективны (карминомицин, доксимицин, идарубин, валрубин, даунорубицин)

- Флеомицины (блеомицин, блеомицитин, пепломицин)

Блеомицин = смесь различных гликопептидов, часто применяется для комбинированного лечения тестикулярных видов рака

- Прозводные ауреловой кислоты (оливомицин, пликамицин)

- Прочие антибиотики (брунеомицин, митомицин) действуют аналогично алкилирующим агентам

- Актиномицины синтезируются актиномицетами (дактиномицин)

IV. ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

1) Микротрубочковые ингибиторы

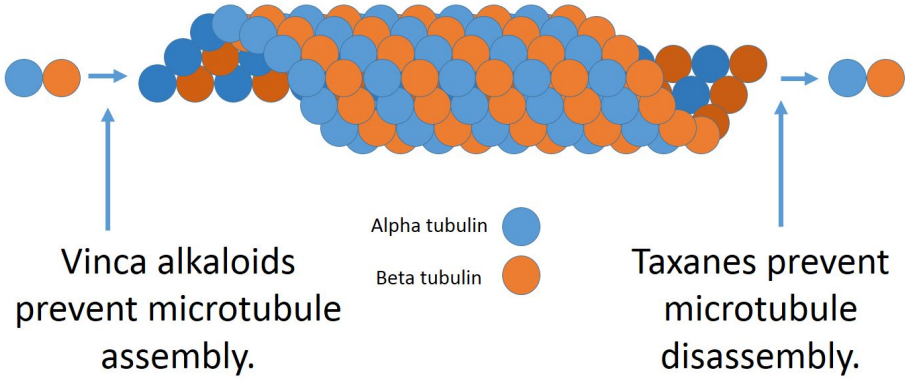
- **Винкаалколоиды**, содержащиеся в растениях барвинок розовый (винбластин, винкристин, эрибулин)

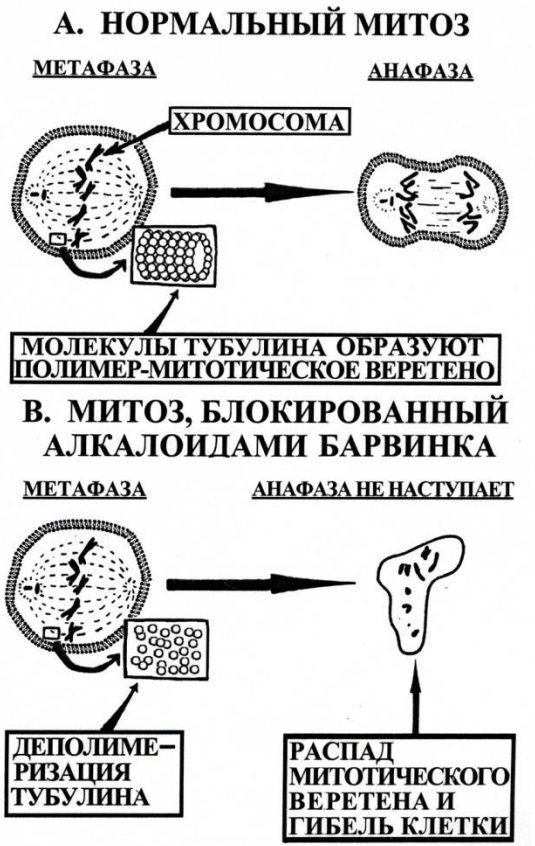
- **Таксаны**, синтезируемые из европейского тисса (паклитаксен, иксабепилон)

Механизм действия винкаалкалоидов – денатурация белка тубулина (с последующей деполяризацией)

VS

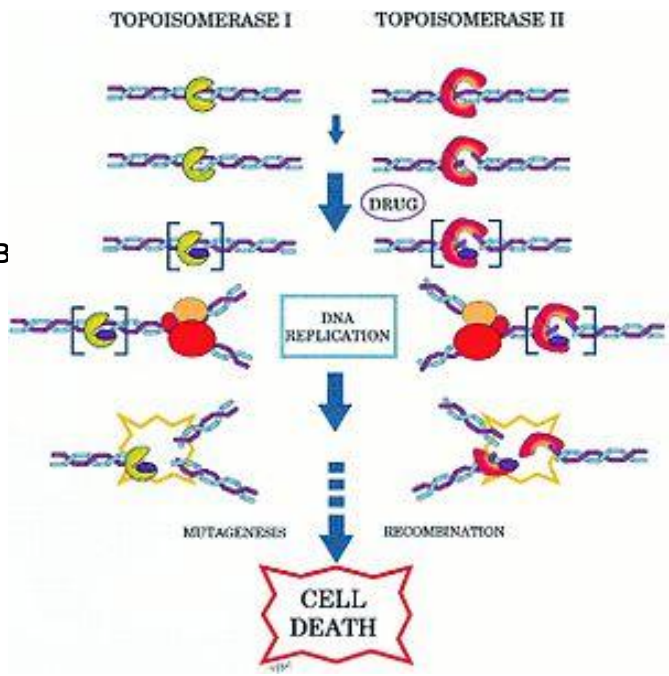
Механизм действия таксанов – стимуляция полимеризации клеточного тубулина и сдвиг равновесия в сторону образования дефектных трубочек





2) Ингибиторы топоизомераз ДНК

Ингибиторы топоизомеразы I	Топотекан Иринотекан	Препятствуют респирализации и репликации ДНК. +антихолинэстеразная активность
Ингибиторы топоизомеразы II	Этопозид Тенипозид	Тормозят вступление клеток в митоз (в фазе С2)/ лизируют клетки, входящие в митоз



V. ФЕРМЕНТЫ

- Пр.: L-аспарагиназа, протеазы

Современная стратегия энзимотерапии в отношении новообразований построена с учетом разной чувствительности нормальных клеток и клеток опухоли к **эссенциальным факторам роста**. К факторам, стимулирующим рост, относятся пищевые факторы и ряд «заменимых» веществ (заменимых аминокислот), к недостатку которых клетки новообразований оказываются более чувствительными, чем нормальные.

«+»
-быстрое снижение объема и размеров опухоли
(уменьшение болевых патологий)

VI. ГОРМОНЫ И АНТИГОРМОНЫ

- Злокачественные опухоли могут развиваться непосредственно в эндокринных органах.
- В некоторых органах и тканях, не обладающих эндокринной секрецией, имеются гормональные рецепторы (в молочной железе, яичниках, матке, предстательной железе)
- Известен факт эктопического гормонообразования — продукции гормоноподобных веществ в опухолевой ткани органов, нормальные клетки которых не являются эндокринными.

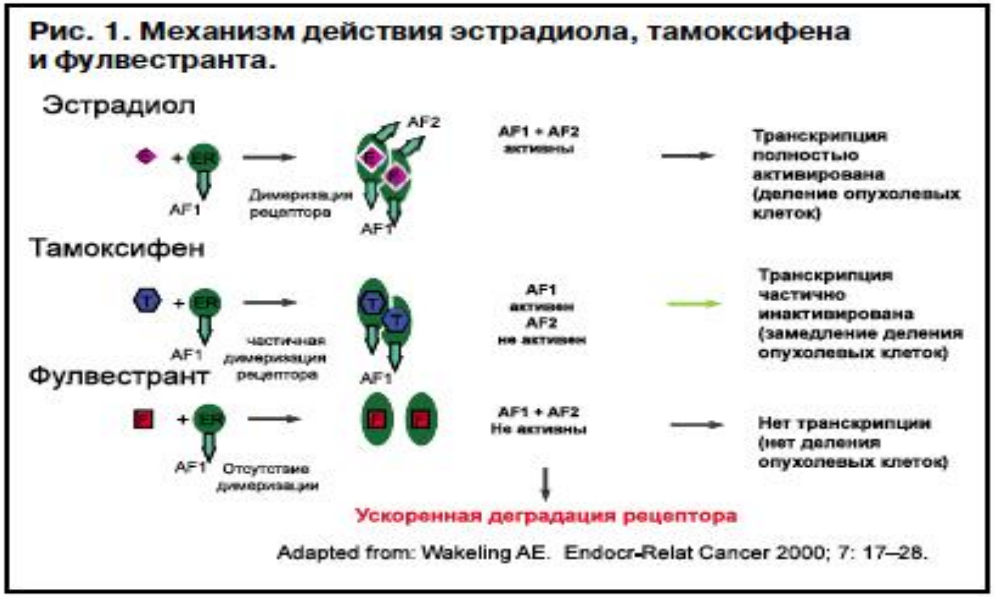
Механизм действия:

1) снижение уровня гормонов, стимулирующих рост опухоли
2) блокирование стимулирующего действия гормонов на клетки опухоли (воздействие на клетки-мишени);
3) повышение чувствительности клеток опухоли к цитостатикам и использование гормонов в качестве носителей ХП.

Классификация гормонов:

- Андрогены (тестостерона пропионат, метилтестостерон)
- Эстрогены и их производные (этинилэстрадиол, синэстрол)

- Антиэстрогены: SERM – тамоксифен, торемифен; SERD – фулвестрант
- Антиандрогены: гозерелин, трипторелин, бусерелин,



Классификация гормонов:

- Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон)

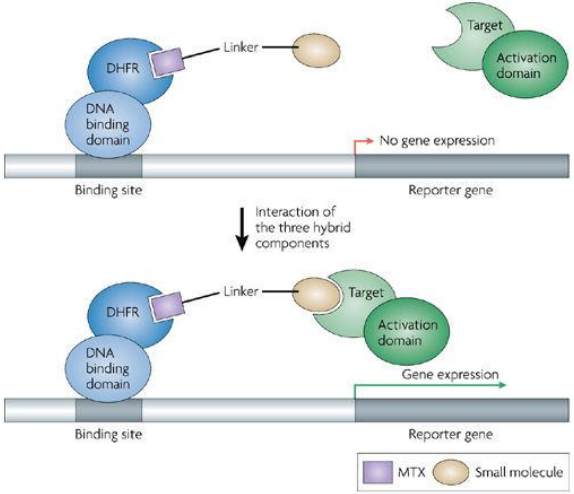
- Ингибиторы ароматазы:
  Нестероидные - летрозол, анастрозол, аминоглутетимид; стероидные - эксеместан

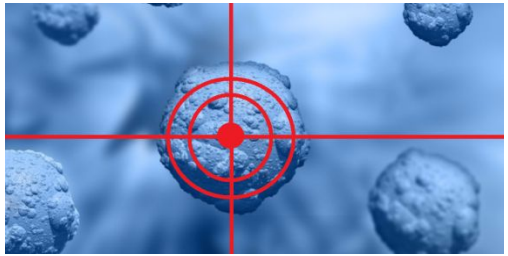
- Аналоги соматостатина (октреотид)
- Супрессоры коры надпочечников (митотан)
- Гормоны щитовидной железы (левотироксин)

- Гормоноцитостатики (экстрамустин, преднимустин)

VII. ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- Назначение таргетной терапии зависит от наличия специфических рецепторов в самих опухолевых клетках. Наличие этих рецепторов определяется иммуногистохимическим анализом либо FISH — исследованием биоптата.





«+»

- высокая специфичность

-избирательность лекарственного препарата на клетки мишени

-минимальное влияние на организм.

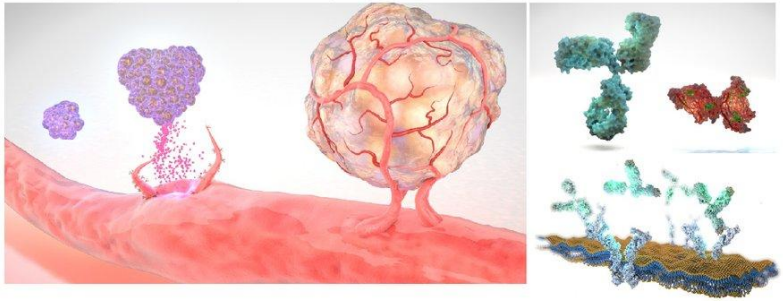
Классификация таргетных препаратов
(с учетом механизма действия):

- **Моноклональные антитела**:

- HER2 трастузумаб, пертузумаб
- EGFR цетуксимаб
- VEGF бевацизумаб
- CD52 алемтузумаб
- CD20 ритуксимаб, офатумумаб, ибритумомаб
- PD-1 пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, авелумаб

Механизм действия Бевацизумаб угнетение VEGF – эндотелиального фактора роста сосудов

Связывается с VEGF и предотвращает взаимодействие VEGF с его рецепторами (Flt-1 и KDR) на поверхности эндотелиальных клеток.



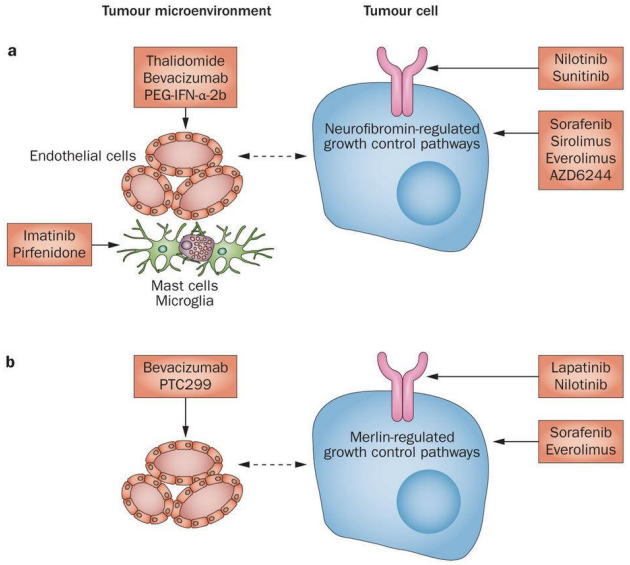
- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — эндотелиальный фактор роста сосудов
- VEGF — важный фактор, регулирующий неоангиогенез в опухоли
- VEGF имеет два рецептора-тирозинкиназы VEGFR-1 и VEGFR-2

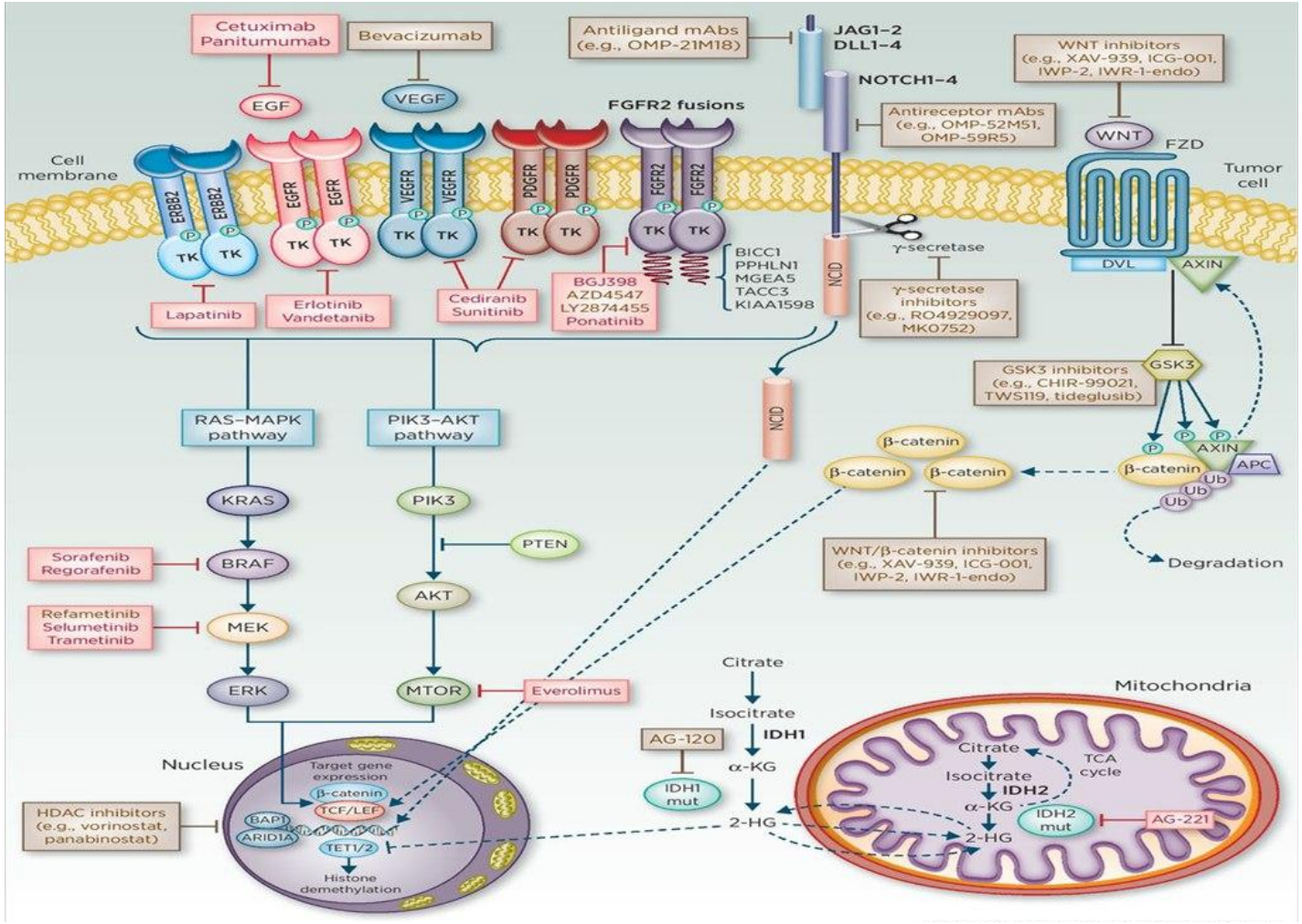
Классификация таргетных препаратов
(с учетом механизма действия):

- **Низкомолекулярные ингибиторы протеинкиназ**:

Селективные
- EGFR эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб
- ALK кризотиниб, церитиниб
- BCR-ABL иматиниб, дазатиниб, нилотиниб
- VEGFR акситиниб, вандетаниб
- mTOR эверолимус, темсиролимус
- BRAF дабрафениб, вемурафениб
- SMO висмодегиб
- PARP олапариб, рукапариб, нирапариб

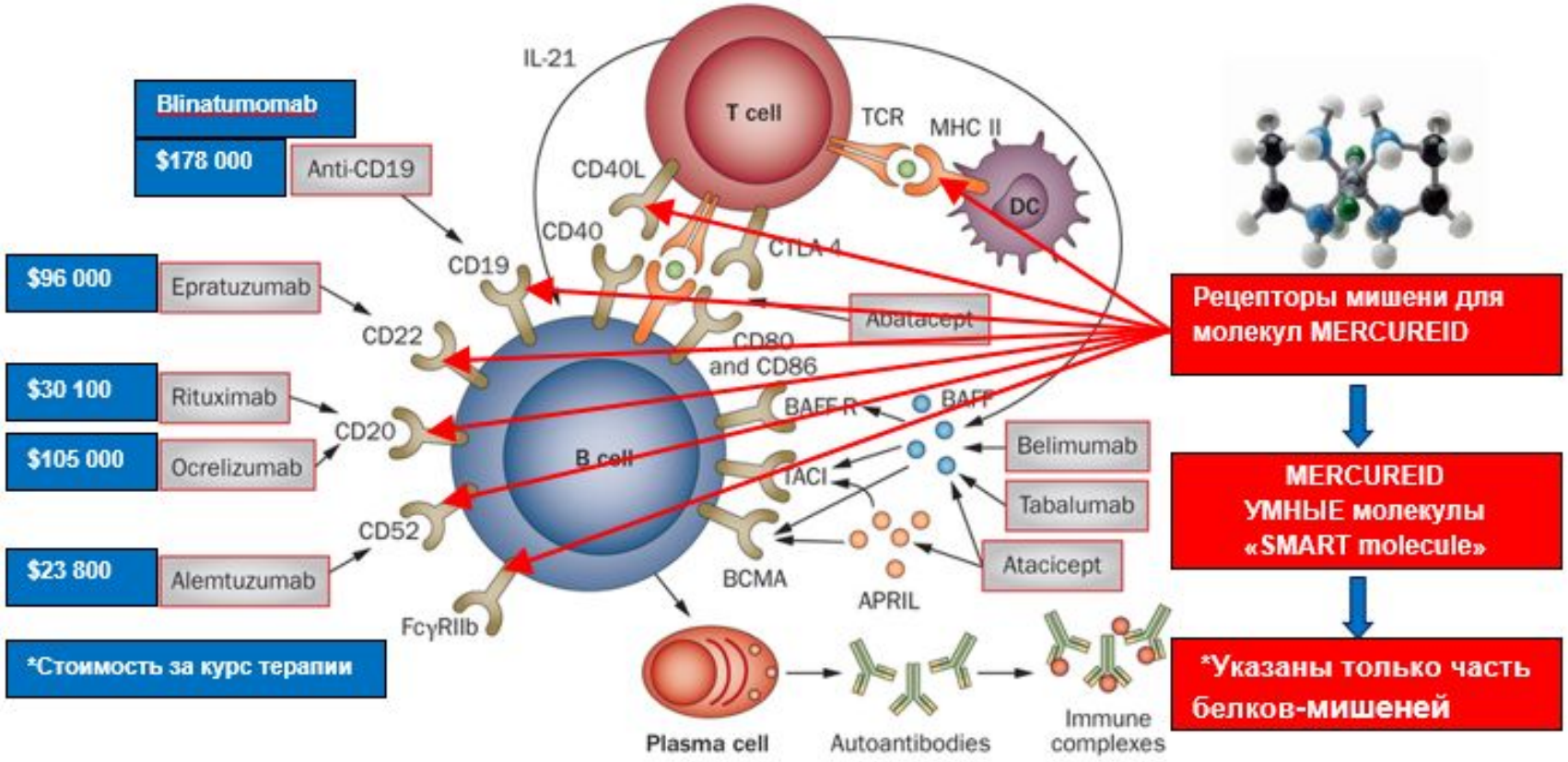
Мультикиназные (пан-ингибиторы)
- сорафениб, сунитиниб, пазопаниб,
- регорафениб, кабозантиниб, ленватиниб




Cetuximab
Panitumumab
Bevacizumab
Antiligand mAbs
(e.g., OMP-21M18)
JAG1–2
DLL1–4
NOTCH1–4
WNT inhibitors
(e.g., XAV-939, ICG-001,
IWP-2, IWR-1-endo)
EGF
VEGF
FGFR2 fusions
Antireceptor mAbs
(e.g., OMP-52M51,
OMP-59R5)
WNT
FZD
Cell
membrane
Tumor
cell
ERBB2
EGFR
VEGFR
PDGFR
FGFR2
TK
γ-secretase
BICC1
PPHLN1
MGEA5
TACC3
KIAA1598
NCID
DVL
AXIN
Lapatinib
Erlotinib
Vandetanib
Cediranib
Sunitinib
BGJ398
AZD4547
LY2874455
Ponatinib
γ-secretase
inhibitors
(e.g., RO4929097,
MK0752)
GSK3 inhibitors
(e.g., CHIR-99021,
TWS119, tideglusib)
GSK3
RAS–MAPK
pathway
PIK3–AKT
pathway
β-catenin
APC
Ub
KRAS
PIK3
PTEN
Degradation
Sorafenib
Regorafenib
BRAF
AKT
WNT/β-catenin inhibitors
(e.g., XAV-939, ICG-001,
IWP-2, IWR-1-endo)
Refametinib
Selumetinib
Trametinib
MEK
Citrate
ERK
MTOR
Everolimus
Mitochondria
Isocitrate
IDH1
AG-120
α-KG
Nucleus
Target gene
expression
β-catenin
TCF/LEF
BAP1
ARID1A
TET1/2
Histone
demethylation
IDH1
mut
2-HG
TCA
cycle
IDH2
IDH2
mut
AG-221
HDAC inhibitors
(e.g., vorinostat,
panabinostat)

Классификация таргетных препаратов
(с учетом механизма действия):

- **Ингибиторы протеасом** бортезомиб, карфилзомиб
- **Ингибиторы рецепторов ретиноидов** третиноин
- **Антисмысловые нуклеотиды** облимерсен


Blinatumomab
$178 000
Anti-CD19
$96 000
Epratuzumab
$30 100
Rituximab
$105 000
Ocrelizumab
$23 800
Alemtuzumab
*Стоимость за курс терапии
IL-21
T cell
TCR
MHC II
DC
CD40L
CD40
CTLA 4
CD19
CD22
CD20
CD52
FcγRIIb
B cell
CD80
and CD86
Abatacept
BAFF R
BAFF
TACI
BCMA
APRIL
Belimumab
Tabalumab
Atacicept
Plasma cell
Autoantibodies
Immune
complexes
Рецепторы мишени для
молекул MERCUREID
MERCUREID
УМНЫЕ молекулы
«SMART molecule»
*Указаны только часть
белков-мишеней

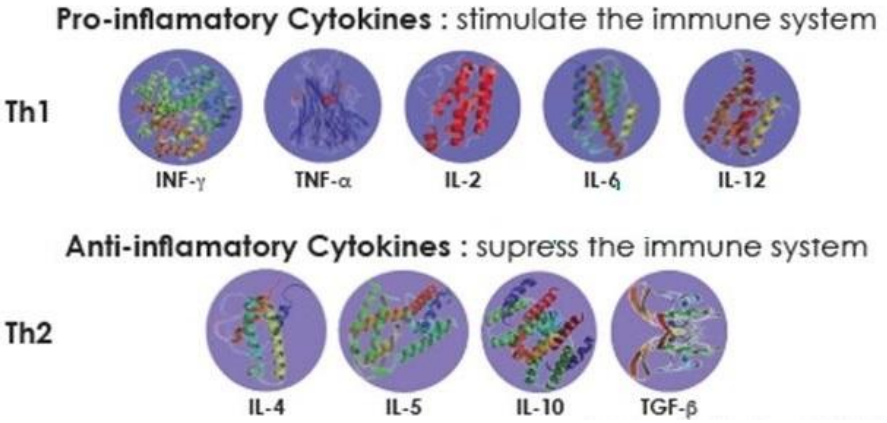
VIII. МОДИФИКАТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Основные биологические эффекты —

- модуляция иммунных реакций
- антипролиферативная активность (замедление клеточного цикла и переход в фазу покоя)
- регуляция дифференцировки опухолевых клеток (контроль за пролиферацией)
- ингибирование онкогенов
- биомодуляция цитостатиков
- ингибирование ангиогенеза

Классификация
модификаторов биологических реакций:

- **Цитокины**:
  Интерфероны (ИФН-α, ИФН-γ)
  Интерлейкины (ИЛ-2)



- **Колониестимулир. факторы**:
- филграстим,
- ленограстим,
- тромбопоэтин

- **Таргетные иммуномодуляторы**: талидомид, леналидомид

- **Неспецифические иммуномодуляторы**: БЦЖ, иммунофан, рибомунил, полиоксидоний, тактивин, тимоген, миелопид, левамизол, ликопид, галавит

IX. ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

- **Бисфосфонаты**
- **Моноклональное антитело против RANKL**

Механизм действия: связывание и ингибирование RANK-лиганда, что тормозит созревание остеокластов

1) Только при наличии костных метастазов, подтвержденных на КТ/МРТ
2) Терапия начинается сразу же при выявлении метастазов (даже при отсутствии клинических признаков)
3) НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ использовать у пациентов с метастазами в других органах при отсутствии метастазов в кости

Общие побочные эффекты химиотерапии:

- Потенциально необратимая кумулятивная дозозависимая КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ
- АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК
- РЕСПИРАТОРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ
- ЛИХОРАДКА
- МИЕЛОСУПРЕССИЯ (вплоть до развития апластической анемии)
- ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ
- ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ
- АЛОПЕЦИЯ
- ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

Возможные побочные эффекты химиотерапии

- Апатия
- Агрессия
- Слабость
- Невралгии
- Плаксивость
- Раздражительность
- Бессонница или сонливость
- Нарушение чувствительности
- Головокружение и головные боли
- Нарушения слуха, зрения, памяти

- Выпадение волос

- Стоматит
- Сухость во рту

- Отеки
- Аритмии
- Повышение или понижение давления
- Нарушение кровообращения
- Тахикардия или брадикардия
- Венозные тромбозы
- Ишемия миокарда

- Кашель
- Одышка
- Пульмонит
- Кровохарканье
- Легочный фиброз
- Асептический плеврит
- Дыхательная недостаточность

- Инфекционные осложнения
- Асептический синдром

- Тошнота
- Рвота
- Запор
- Диарея
- Боли в животе
- Изменение вкуса
- Ухудшение аппетита
- Нарушения глотания
- Воспаление пищевода
- Кишечная непроходимость
- Желудочно-кишечные кровотечения

- Снижение гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов
- Повышение свертываемости крови
- Изменение электролитного состава крови

- Потливость
- Озноб
- Крапивница

- Желтуха
- Печеночная недостаточность
- Повышение уровня печеночных ферментов

- Снижение либидо
- Бесплодие
- Нарушения менструального цикла
- Нарушения сперматогенеза
- Эректильная дисфункция
- Воспалительные процессы

- Прибавка или потеря веса

- Боли в мышцах и суставах
- Мышечные спазмы

- Цистит
- Появление крови и белка в моче
- Нарушение мочеиспускания
- Некроз слизистой мочевого пузыря
- Повышение уровня креатинина и мочевины в крови

- Чувствительность кожи к свету и холоду
- Нарушение пигментации
- Язвы, трещины, зуд, сухость кожи, сыпь, эрозии
- Синяки
- Изменения ногтей

К абсолютным противопоказаниям к назначению лекарственной терапии относят:

- тяжёлое общее состояние больного;
- угнетение кроветворения;
- гнойные процессы и распад опухоли;
- инфекционные заболевания;
- кровохарканье;
- инфаркт миокарда;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- выраженная сердечно-сосудистая недостаточность;
- тяжёлое нарушение функции печени и почек;
- тяжёлый сахарный диабет.

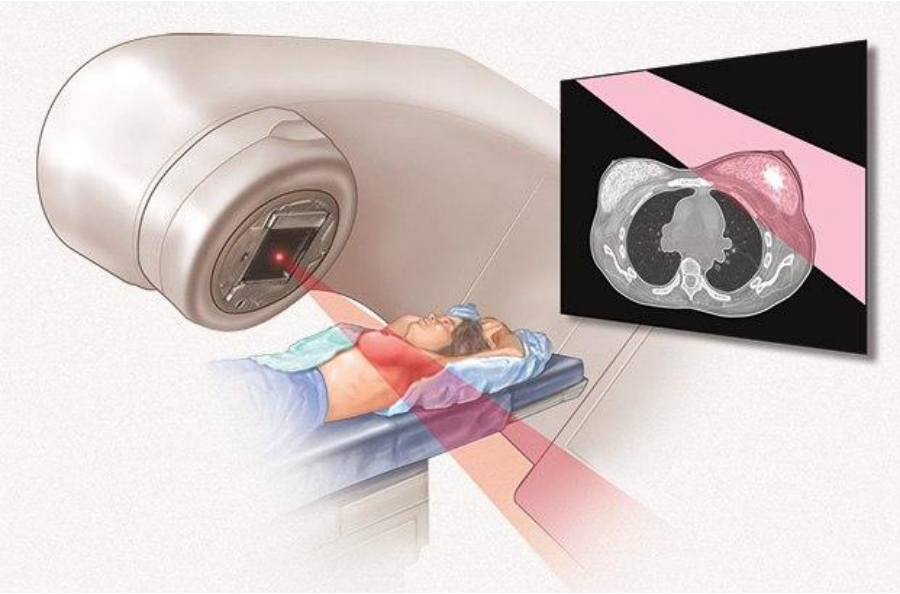
Принцип действия лучевой терапии

- Радикальное лечение предусматривает полное уничтожение, как первичного очага опухоли, так и возможных метастазов.
- Паллиативное лечение преследует цель задержать рост и развитие опухоли, продлить жизнь больному.
- Симптоматическое лечение назначается, чтобы снять какие либо тяжелые проявления опухолевого роста, например, сдавливание опухолью прилежащих органов с развитием тяжелых функциональных расстройств.

- В технике лучевой терапии используются два основных технических подхода:

- **Телетерапия** (tele = дальний) подразумевает, что лечение проводится на расстоянии, с помощью того или иного аппарата.
- **Брахитерапия** (brachy = короткий) проводится, когда источник радиации помещается рядом или внутрь облучаемого объекта. При этом источник может оставаться в ткани (как, например, золото-198 или йод-125) или должен быть удален (цезий-137, иридий-192, кобальт-60).

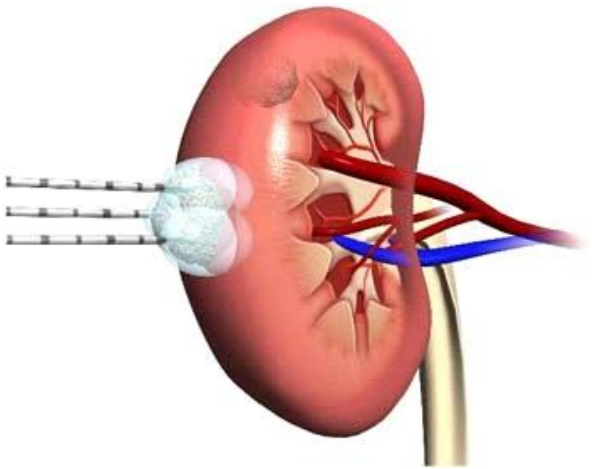
Применение лучевой терапии



Принцип действия радиочастотной терапии

- **Абляция** – это методика прямого направленного разрушения ткани, которое достигается путем термического либо химического/ электрохимического воздействия

Наиболее применяемый сегодня метод - **радиочастотная деструкция**. Эта технология подразумевает введение специального атравматичного электрода в опухоль и воздействие на последнюю током частотой 450-500 кГц. В результате опухолевая ткань разогревается до температуры (60-90°С), при которой происходят необратимые изменения в клетках. Опухолевая масса некротизируется.



Современные РЧ системы дают возможность получать область некроза до 7 см в диаметре в ходе одной аппликации.

Список литературы:

- Фармакология, под редакцией Ю.Ф.Крылова и В.М.Бобырева. – Москва, 1999
- Биологическая фармакология. Учебное пособие под редакцией П.В. Сергеева, Н.Л.Шимановского – Москва, ООО «Медицинское информационное агентство», 2010
- Онкология, под редакцией акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. – Москва, изд. «ГЭОТАР-МЕДИА», 2007
- Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов с метастазами в кости злокачественных опухолей – Ассоциация онкологов России - Москва, 2014
- Лекции проф.Бекмана, МГУ, 2007
- Пересвет Л.Д., Подгорная Н.В. ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ КАК МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ // Научное сообщество студентов XXI столетия. ЕСТЕСТВЕННЫЕ НАУКИ: сб. ст. по мат. XXXVI междунар. студ. науч.-практ. конф. № 10(35).